

抗血管内皮细胞生长因子药物治疗湿性年龄相关性黄斑变性研究现状

刘舒 综述 徐晓芳 审校

200011 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科

通信作者:徐晓芳, Email: xuxu0139@hotmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.12.013

【摘要】 年龄相关性黄斑变性(AMD)是50岁以上老年人致盲的首要原因,随着人口老龄化,AMD的患病率也在升高,其中湿性AMD以脉络膜新生血管(CNV)形成为特征,血管内皮生长因子(VEGF)过度分泌为其主要机制,最终可致视力减退或盲,是90%以上AMD患者视力损害的主要原因。针对新生血管生成的靶向VEGF药物,如雷珠单抗、阿柏西普等的应用大大降低了患者的致盲率,是湿性AMD的一线治疗药物。但仍存在部分患者对治疗无反应或长期治疗后视力不能维持,频繁注射也增加了并发症的风险和经济负担。为了进一步改善湿性AMD患者的生存质量和长期预后,多种新的治疗方式已经或即将迈入临床,包括通过相同或不同靶点联合治疗以增进疗效、改变或简化用药方式、抑制VEGF受体酪氨酸蛋白激酶等。本文就治疗湿性AMD的抗VEGF药物研究进展做一简要综述。

【关键词】 抗血管内皮细胞生长因子治疗; 靶向治疗; 湿性年龄相关性黄斑变性

Research progress of anti-VEGF for the therapy in wet age-related macular degeneration Liu Shu, Xu Xiaofang

Department of Ophthalmology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai 200011, China

Corresponding author: Xu Xiaofang, Email: xuxu0139@hotmail.com

【Abstract】 Age-related macular degeneration (AMD) is the primary cause of the blindness among the population aged more than 50 years old. The prevalence of AMD increases with age growing. Wet AMD is the main cause of the visual impairment in over 90% of AMD patients, which is characterized by formation of choroidal neovascularization. It takes the hypersecretion of vascular endothelial growth factor (VEGF) as a mechanism, leading to vision loss and blindness finally. Targeted anti-VEGF therapy for angiogenesis, like ranibizumab and aflibercept can reduce the rate of blindness greatly in AMD patients. It has become the front-line therapy in clinical. However, there still exist some problems. Some patients do not respond to the treatment or their eyesight cannot sustain after long-term treatment. In addition, repeated injection increases the risk of complications and economic burden. In order to further increase their quality of life and improve long-term outcome in patients with wet AMD, a steady flow of new therapy has emerged, such as function towards the same or different targets of antiangiogenesis to enhance the effect by combination therapy, improving or simplifying the mode of administration, inhibiting VEGFR tyrosine protein kinase, etc. This paper reviewed the research progress of anti-VEGF for the therapy in wet AMD.

【Key words】 Anti-vascular endothelial growth factor therapy; Targeted therapy; Wet age-related macular degeneration

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是导致老年人不可逆性盲的主要原因,50岁以上的人群随年龄增长发病率增高。根据病理变化,AMD可分为湿性和干性两类。湿性AMD主要表现为黄斑区脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)形成、视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)脱离及黄斑区出血、水肿,又称为渗出型或新生血管型AMD。湿性AMD仅占AMD的10%,

但危害远大于干性AMD^[1]。随着人口老龄化加剧,AMD的危害将会进一步增加。目前湿性AMD的治疗主要针对CNV,治疗方式主要是药物治疗、光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)和手术治疗。PDT是抗VEGF药物用于湿性AMD之前的主要治疗方法,它在破坏CNV的同时保留了RPE细胞和神经视网膜功能,不造成中心视力损坏和视野缺损^[2]。但PDT常伴随有角膜细胞的坏死和凋亡、暂时性视觉障碍、光敏性反应

等并发症,且有易复发、价格昂贵等缺点。手术治疗创伤大,且术后视力恢复受到一定程度的影响。玻璃体腔注射抗血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)对视力损伤小,不良反应少,故作为治疗湿性 AMD 的一线用药被广泛应用于临床,但仍存在需反复多次治疗、部分患者对治疗无反应、反复玻璃体腔注射风险增加等问题。新型药物的研发、药物剂型与用药方式的改进有望改善这些不足,如滴眼剂、口服制剂以及抗 VEGF 药物缓释装置的运用,为减少抗 VEGF 药物的使用次数带来希望。本文就治疗湿性 AMD 的抗 VEGF 药物研究进展做一简要综述。

1 VEGF 与 AMD

AMD 的发病机制尚未完全明确,流行病学显示人种、年龄、吸烟是确定的危险因素,其中白种人发病率高,黑种人发病率低,男女发病率并无差别。大量研究显示 VEGF/VEGFR 通路诱导新生血管生成,是湿性 AMD 的重要发病机制。VEGF 是 Ferrara 等在 1989 年从牛垂体滤泡细胞中分离出来的糖类蛋白质,迄今共发现 7 种:VEGF(VEGF-A)、VEGF-B~E、脊髓源性生长因子和胎盘生长因子(placenta growth factor, PIGF)。VEGF 受体包括 fms 样酪氨酸激酶(vascular endothelial growth factor receptor1, VEGFR1)、胎儿肝激酶插入区受体 VEGFR2、VEGFR3、神经菌毛素 Npn-1(Neuropillin-1)和 Npn-2 等^[3]。VEGF 主要通过 VEGFR1 和 VEGFR2 其中之一或两者兼有的配体家族结合,促进生成新生血管。

VEGF-A 是目前已知的最强的促血管生长因子,其作用主要是促进血管生成、增生和存活,以及增加微血管通透性,而 VEGFR2 则是血管生成的主要介质^[3]。PIGF 可以选择性地与 VEGFR1 结合并在内皮细胞中大量表达,从而加快 VEGF-A 诱导的内皮细胞增生。除了直接介导血管生成外,VEGF 还能够刺激血管内皮细胞中基质金属蛋白酶的表达,通过降解细胞外基质而帮助新生血管侵入组织,使 CNV 不断增长,同时还可以促进单核细胞和巨噬细胞的趋化作用。

在渗出性 AMD 的早期阶段,RPE 和黄斑的外核层中均可检测到 VEGF 表达增加,通过免疫组织化学方法在手术切除的 CNV 病灶中也可见 VEGF 水平升高,以上均提示 VEGF 在渗出性 AMD 中具有重要作用。随着 AMD 的发展,脉络膜微循环常出现障碍,导致组织缺血缺氧。Shibuya 等^[4]研究表明,视网膜缺氧状态下,VEGF mRNA 转录水平上调,相应地 VEGFR1 和 VEGFR2 表达增加,正常生理状态下 VEGFR1 抑制 VEGFR2 过强的磷酸化表达,而在病理状态下却表现促进作用,并能提高血管通透性,两者相互影响促进新生血管生成。

目前用于临床以及研发中的抗 VEGF 药物大致分为阻断 VEGF 与 VEGFR 结合的药物(如抗 VEGF 适配体及抗 VEGF 单克隆抗体或抗体片断等)、阻断 VEGF 通路信号转导下游重要激酶的药物和抑制 VEGF 基因表达的药物等。抗 VEGF 药物通过阻断 VEGF 下游通路的激活,可减轻 VEGF 升高导致的血管通透性增加,同时抑制 CNV 的生长,缓解黄斑水肿并提高渗出性 AMD 患者的视力。但对于目前临床使用的几种抗 VEGF

药物的多项临床试验表明,仍然有 1/4 的患者对治疗无反应,甚至治疗后视力继续下降,最终成为盲眼^[5]。同时抗 VEGF 药物往往需要以月为单位反复注射,增加了并发症发生的风险。

2 治疗湿性 AMD 的抗 VEGF 药物

2.1 抗 VEGF 单克隆抗体

2.1.1 贝伐单抗 贝伐单抗(avastin)是 VEGF 全长的、人源化抗 VEGF 的 IgG 单克隆抗体,可结合所有的 VEGF 异构体,与 VEGF 有 2 个结合位点。于 2004 年获得美国食品和药物管理局(FDA)批准,是美国首个获得批准上市的抑制肿瘤血管生成的药物,对于治疗湿性 AMD 患者表现出良好的安全性和有效性。贝伐单抗相对分子质量较大,动物研究显示其在玻璃体腔注射后不能通过视网膜内界膜。此外还有半衰期长,Fc 片段可以激活补体系统引发严重炎症反应的特点,因此,理论上贝伐单抗有更大的全身性并发症发生的风险。克利夫兰医学中心在一项为期 2 年的里程碑式药物对比研究中得到了贝伐单抗和雷珠单抗在治疗湿性 AMD 方面是等效的结论,发现这 2 种药物的死亡率、心肌梗死和脑卒中的发生率并无差别,因而对于一些经济负担重的患者仍是首选药物^[6]。

2.1.2 雷珠单抗 雷珠单抗(ranibizumab, lucentis)是第二代重组鼠 VEGF 单克隆抗体,由贝伐单抗的部分抗体片断衍生加工而成,能够特异性结合 VEGF-A,其与 VEGF 的亲合力比贝伐单抗高 5~20 倍,并且半衰期更短,理论上全身并发症发生的风险更小,2012 年成为在中国上市的首个且唯一用于眼科的 VEGF 拮抗剂。研究显示,雷珠单抗能够安全、有效地减少新生血管渗漏,减轻黄斑水肿,提高和维持现有视力^[7-8]。Jacob^[9]等对湿性 AMD 患者 69 例 88 眼进行回顾性分析,发现 75.9% 的眼经过为期 6 年的治疗后仍能保持视力稳定,证实了雷珠单抗的长期有效性,并且凸显了维持治疗频率的重要性。

2.1.3 阿柏西普 阿柏西普(aflibercept)是一种重组 VEGF 受体融合蛋白,能特异、高效地结合 VEGF-A、VEGF-B 和血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF),从而阻断 VEGFR 下游信号通路,抑制新生血管生成,降低血管通透性。阿柏西普对 VEGF165 的亲合力高于贝伐单抗和雷珠单抗,半衰期与贝伐单抗相似,较雷珠单抗长。Heier 等^[10]进行的以雷珠单抗为对照组评价阿柏西普玻璃体腔注射治疗 AMD 的随机双盲 III 期临床试验结果显示,阿柏西普隔月注射与雷珠单抗每月注射具有相似的有效性和安全性。因此,阿柏西普减少了治疗次数,减轻了患者的负担,是值得期待的新型抗新生血管药物。

2.1.4 康柏西普 康柏西普是中国首个自主研发的抗 VEGF 药物,是一种新型受体融合蛋白,能够特异性地结合 VEGF-A、B、C 和 PIGF,于 2013 年获得国家食品药品监督管理总局批准用于治疗渗出性 AMD。近年来多项临床研究已经证实了康柏西普的有效性和安全性,牛静宜等^[11]对 40 例 AMD 患者展开研究发现,与雷珠单抗相比,玻璃体腔注射康柏西普对视力及黄斑中心凹厚度改善稍差,但随着时间延长,可达到相同的疗效。与阿柏西普类似,康柏西普作为非单抗类抗 VEGF 药物,具有多靶点作用、亲和力强、药物有效作用时间长等特点,可以

减少给药频次,然而如何达到最佳效果、最大化地避免不良反应仍需进一步临床研究。

2.2 其他抗血管生成药物

2.2.1 抗 PDGF 药物

在探索除 VEGF 以外的其他治疗靶点中,PDGF 在湿性 AMD 的治疗中起到的作用逐渐受到重视。研究发现,经抗 VEGF 药物治疗后,玻璃体及视网膜中的 PDGF 表达升高,促进周细胞在新生血管表面的覆盖,稳定了新生血管,导致抗 VEGF 药物治疗不敏感。同时联合抗 VEGF 和抗 PDGF 药物治疗,不但可以抑制内皮细胞形成新生血管,还可以抑制新生血管的周细胞成熟,从而增强对抗 VEGF 药物治疗的敏感性。

眼内注射药物 Fovista(EI0030)是一种直接以 PDGF 为靶点的药物,关于该药的一项前瞻性 I 期临床试验证实,EI0030 与 lucentis 联合使用在接受治疗的湿性 AMD 患者中表现出耐受性和短期安全性^[12]。在 fovista 和 lucentis 联合使用的 II b 期临床试验中发现,联合治疗效果比单独使用 lucentis 进行治疗能更好地提高患者的视力^[13]。然而该药的 III 期试验以失败告终,患者经过为期 1 年的联合治疗并未显示出比单独使用 lucentis 更好的疗效。REGN2176-3 是一种靶向 PDGF 受体 β 的抗体,该药的 I 期临床试验已经证实了其安全性,与 aflibercept 复配而成的单一玻璃体腔注射液目前正处于 II 期临床试验阶段。Raffael 等^[14] 研究发现,替西罗莫司(emsirrolimus)可以在 RNA 和蛋白质水平显著降低 VEGF 和 PDGF 的表达,因此有望作为湿性 AMD 患者抗 VEGF 的补充治疗药物。

2.2.2 抗血管生成素 2 抗体联合

血管生成素 2(angiotensin 2, Ang2) 路径在重建血管,尤其是血管生成的过程中发挥重要作用,但在成熟、静止期的脉管系统内却很少见到。在动物模型中研究发现,联合使用 Ang2 抗体和抗 VEGF 药物进行治疗可以减少新生血管的产生和成熟,并且可以抑制病理性的渗漏^[15]。此外,Ang2 抗体可以阻断由炎症引发的血管重建,而抗 VEGF 药物不具备此功能,因此联合阻断具有潜在的、更加强大而广泛的疗效^[16]。目前以 Ang2 为靶点的抗体 nesvaeumab 与抗 VEGF 药物 aflibercept 组成的一种复配的单玻璃体腔注射液 REGN9103 正处于临床试验中,期待联合使用 anti-Ang2 和抗 VEGF 类药物在湿性 AMD 抗 CNV 治疗中可以发挥较好的临床治疗效果^[16]。

2.3 其他给药方式

2.3.1 抗 VEGF 缓释装置

向玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物是目前治疗湿性 AMD 的一线疗法,但由于抗 VEGF 药物的半衰期短需频繁注射,增加了治疗费用及注射风险,而抗 VEGF 缓释装置可延长药物作用时间,减少给药频率,同时也减轻术后并发症的发生风险,可能成为抗 VEGF 治疗的理想选择。

Li 等^[17] 研究证明,在体外通过由高分子聚合物构成的纳米球和微粒子可以持续释放贝伐单抗 90 d 以上,克服了贝伐单抗半衰期短的特点。热敏性可降解的水凝胶在室温下为液态,在体内则为凝胶状,这种特性利于持续释放药物^[18]。实验证明,以热凝胶为载体的贝伐单抗缓释剂对眼内组织的生物相容性好,在体外可持续释放贝伐单抗 17 周,表明热凝胶可作为眼内药物的缓释系统,为湿性 AMD 带来良好的应用前景^[18-19]。

此外还有雷珠单抗缓释装置,原理是使用同轴电喷射技术将雷珠单抗压缩,多聚乳酸微粒作为包衣材料制作成微型胶囊植入玻璃体腔。该装置可以使雷珠单抗在玻璃体腔缓慢持久释放,减少活性成分损失,且其实用性在动物模型中已被证实^[20-21]。但目前该装置的动物验证试验和药理毒理学试验研究有待进一步完善,盼望该药物能够为湿性 AMD 患者带来福音。

2.3.2 滴眼剂

角鲨胺(squalamine)是一种胞内抗血管生成的小分子,可以拮抗多种生长因子,包括 VEGF、PDGF 和碱性成纤维细胞生长因子。静脉注射角鲨胺在改善视力方面表现出了积极的生物学效应,但由于静脉注射的药代动力学问题和局部的输液反应不被使用^[22]。Ohr 制药开发了一个新的滴眼剂配方,0.2% mol/L 角鲨胺乳酸盐滴眼液可以穿透眼后组织,为角鲨胺用于临床治疗湿性 AMD 提供了可能。在一项角鲨胺的 II 期临床试验中,患者在随访需要的基础上接受雷珠单抗治疗,对照组接受安慰剂,治疗组接受角鲨胺治疗。研究发现治疗组视力提高程度与病灶类型和大小有关,病灶组分越典型、隐匿性 CNV 病灶越小,视力改善效果越好,而仅接受雷珠单抗治疗的对照组没有表现出病灶类型和大小对视力的影响^[23]。近期,中国学者通过努力构建出融合蛋白 Tat FTD-Es-RGD。研究发现,该融合蛋白可以穿透角膜和血-视网膜屏障,抑制血管生成。通过点用含有该融合蛋白的滴眼液可以控制湿性 AMD 患者 CNV 的生成^[24]。

2.3.3 口服制剂 X-82

X-82(CM082)是一种小分子抑制剂,同时作用于 VEGF 和 PDGF 2 个靶点。关于 X-82 的 I 期临床试验,Brown 等^[25] 发现,在血管生成、变性和渗出中,X-82 的最小毒性浓度为 100 mg,而 50 mg 的剂量已经足以抑制新生血管的生成,同时另一项 1/2 期临床试验也证实了 X-82 具有良好的安全性和有效性。目前,该药关于湿性 AMD 的临床试验研究已经进入 II b 期。用口服药替代玻璃体腔注射,这一转变将为湿性 AMD 患者的治疗带来了希望的曙光。

2.4 其他小分子药物

2.4.1 Brolucizumab(RTH258,ESBA1008)

Brolucizumab 是靶向 VEGF-A 的抑制剂,相对分子质量很小,较阿柏西普、雷珠单抗有巨大的优势,意味着更好的穿透性以及允许单位体积内更高的给药剂量。一项该药 II 期临床试验显示,brolucizumab 与阿柏西普疗效相当,同时 brolucizumab 可能具备降低给药频率、减少治疗负担的潜力^[26]。另一项首次用于人体的前瞻性随机双盲多中心双组研究,与雷珠单抗展开对比评价 brolucizumab 的疗效和安全性,结果表明以黄斑中心凹和最佳矫正视力为疗效指标,经治疗 1 个月后,RTH258 4.5 mg 和 6.0 mg 组与雷珠单抗组疗效相当;接下来的 1 个月治疗中,RTH258 6.0 mg 组与其他剂量组相比,其药物作用持久性达到了相对雷珠单抗非劣^[27]。目前临床试验进入 III 期。

2.4.2 Apicipar pegol(AGN-150998 或 MP0112)

Apicipar pegol 是靶向 VEGF 的锚蛋白重复设计蛋白,属于抗体类似物。Souied 等^[28] 对 32 例患者注射不同剂量的 MP0112,结果发现 1.0 mg 或 2.0 mg 的 MP0112 注射后 16 周,视网膜厚度变薄,但

部分患者仍有眼部炎症存在。2014 年 7 月的一项研究提出,连续 3 个月注射 1 mg 或 2 mg 的 MP0112 相比 5 个月剂量的雷珠单抗一样有效,并且疗效可能持续更长时间^[25]。目前该药物已进入 III 期临床试验。

2.4.3 DE-120 DE-120 是一种拮抗 AEGF 和 PDGF 的双重激酶抑制剂。该药的 I 期临床试验招募晚期湿性 AMD 患者并给予 3 种不同浓度的 DE-120,结果证实了其安全性^[25]。目前该药临床试验已进入 II 期。

2.5 VEGF 受体酪氨酸蛋白激酶抑制剂

VEGF 受体酪氨酸激酶是 VEGF 信号传导的起点,受体酪氨酸激酶抑制剂 (receptor tyrosine kinase inhibitors, RTKI) 主要通过抑制酪氨酸激酶的磷酸化,使下游的信号转导终止,从而抑制新生血管的生长。

帕唑帕尼 (pazopanib) 可以拮抗多种生长因子,包括 VEGF、PDGFR 和干细胞生长因子,主要通过 RPE 细胞和脉络膜内皮细胞抑制 VEGF 生成。在一项研究人类的 RPE 细胞的实验中,发现 pazopanib 可以减少 VEGFR-1 和 VEGFR-2 信号转导,尤其是对 VEGFR-2 的效果更明显^[13]。虽然其靶向分子类似于其他抗 VEGF 药物,但 pazopanib 可以更广泛地拮抗 PDGFR,在减少新生血管生成中可能有独特的优势。Megan 等^[29]研究证实了 pazopanib 的安全性和有效性,健康人每天可以耐受 30 mg 的 pazopanib,给 AMD 患者每天使用 15 mg 的 pazopanib,15 例患者中有 6 例改善了最佳矫正视力和黄斑中心凹厚度。但该药与雷珠单抗玻璃体注射对比治疗湿性 AMD 的 II b 期临床试验显示,pazopanib 滴眼液并不能减少雷珠单抗的用量,其失败的原因可能与 II 期临床试验的复杂化以及患者使用滴眼液的遵从性有关^[13]。

他拉尼 (vatalanib, PTK787) 是强有力的所有已知的 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂,包括 VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3。他拉尼生物利用度高,临床前试验和 I 期临床试验表明,他拉尼对 CNV 有抑制作用且安全性好,目前正在与 PDT 的联合试验。

Regorafenib 主要靶向 VEGF1/3、PDGF- β 和纤维原细胞生长因子受体 1,以该药制成的滴眼液在 I 期临床试验中已证实其安全性,目前进入临床 II 期临床试验^[13]。

RTKI 作为小分子制剂,具有易吸收、合成简便、适合长期用药等优点,但由于对人体内多种激酶均有抑制作用,特异性较差,可能造成严重的不良反应,其临床疗效仍有待进一步研究。

随着抗 VEGF 药物被批准用于眼科,湿性 AMD 患者迎来了希望的曙光。为最大程度地改善患者的长期预后和生活质量,减少眼内注射次数、延长治疗间隔、增强疗效以及简化给药方式依然是湿性 AMD 治疗研究关注的热点与难点。已研发的新药尽管分别在不同层面上有所改善,但更优的治疗方案仍需未来更多的探索。

3 展望

湿性 AMD 的发生和发展是一个极其复杂的过程,大量的调节因子及细胞因子参与其中,现有的治疗多是针对其伴发的

CNV,尤以抗 VEGF 药物显示出了良好的疗效和应用前景,成为公认的临床一线治疗药物。然而目前常用的抗 VEGF 药物需要频繁进行玻璃体腔注射,可能伴有严重的不良反应,为患者带来巨大的经济负担。为改善这些问题,研究者们从探求新的抗新生血管靶点、多路径联合用药、新的给药方式入手,取得了重大突破,如雷珠单抗缓释装置,PDGF 靶点抑制剂联合应用,研发的多种药物如口服制剂 X-82、小分子制剂 brolicizumab、apicipar pegol 以及 VEGF 受体酪氨酸酶抑制剂 pazopanib 制成的滴眼液等已经相继进入 II 期、III 期临床试验。但如同药物缓释装置需要克服与组织的相容性以及药理毒理反应,fovista 与雷珠单抗联合注射的 III 期临床试验以及 pazopanib II 期临床试验均以失败告终,这些新兴药物或给药方式的药效学、药动学 and 安全性等方面还需深入研究。随着人们对 AMD 发病机制的进一步了解及基因技术、生物科学的发展,期待未来更有效、更安全、更持久、更简化的药物或治疗方式早日进入临床,而多种方法联合治疗则是未来治疗 AMD 的主要趋势。

参考文献

- [1] 黎晓新,白玉婧. 新生血管性年龄相关性黄斑变性药物治疗的进步和展望[J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(1): 1-6. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 01. 001.
- Xiao-xin LI, Yu-jing B. Current progression and prospect in the targeting therapy of age-related macular degeneration [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2012, 30(1): 1-6. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 01. 001.
- [2] 赵明威. 光动力疗法在抗血管内皮生长因子时代的存在价值[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(8): 713-716. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2013. 08. 001.
- Zhao MW. The clinical value of photodynamic therapy in anti-vascular endothelial growth factor era [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2013, 31(8): 713-716. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2013. 08. 001.
- [3] 李俊荣,刘巨平. 从 VEGF 在湿性年龄相关性黄斑变性发病过程中的作用机制看抗 VEGF 药物治疗[J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(4): 289-292. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 04. 001.
- Li XR, Liu JP. Recognition of anti-VEGF therapy base on the mechanism of VEGF in wet age-related macular degeneration [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2012, 30(4): 289-292. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 04. 001.
- [4] Shibuya M, Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis [J]. Exp Cell Res, 2006, 312(5): 549-560. DOI: 10. 1016/j. yexcr. 2005. 11. 012.
- [5] Ehlken C, Jungmann S, Böhringer D, et al. Switch of anti-VEGF agents is an option for nonresponders in the treatment of AMD [J]. Eye (Lond), 2014, 28(5): 538-545. DOI: 10. 1038/eye. 2014. 64.
- [6] Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results [J]. Ophthalmology, 2012, 119(7): 1388-1398. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2012. 03. 053.
- [7] 韩菲,陈有信. Ranibizumab 治疗湿性年龄相关性黄斑变性的安全性分析[J]. 中华实验眼科杂志, 2011, 29(11): 1036-1041. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2011. 11. 021.
- Han F, Chen YX. A safety evaluation of ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration [J]. Chinese Journal of Experimental Ophthalmology, 2011, 29(11): 1036-1041. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2011. 11. 021.
- [8] 韩菲,陈有信. Ranibizumab 治疗湿性年龄相关性黄斑变性的系统综述[J]. 中华实验眼科杂志, 2011, 29(10): 941-945. DOI: 10.

- 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2011. 10. 018.
- Han F, Chen YX. A systematic review of clinical application of ranibizumab in wet age-related macular degeneration [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2011, 29 (10) : 941-945. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2011. 10. 018.
- [9] Jacob J, Brié H, Leys A, et al. Six-year outcomes in neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab [J]. Int J Ophthalmol, 2017, 10 (1) : 81-90. DOI: 10. 18240/ijo. 2017. 01. 14.
- [10] Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration [J]. Ophthalmology, 2012, 119 (12) : 2537-2548. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2012. 09. 006.
- [11] 牛静宜, 金玲, 刘晓红, 等. 雷珠单抗与康柏西普治疗湿性老年性黄斑变性的疗效对比 [J]. 广西医学, 2016, 38 (5) : 641-643, 670. DOI: 10. 11675/j. issn. 0253-4304. 2016. 05. 12.
- Niu JY, Jin L, Liu XH, et al. Comparison of efficacy between ranibizumab and conbercept for wet age-related macular degeneration [J]. Guangxi Med J, 2016, 38 (5) : 641-643, 670. DOI: 10. 11675/j. issn. 0253-4304. 2016. 05. 12.
- [12] Jaffe GJ, Elliott D, Wells JA, et al. A Phase I Study of Intravitreal E10030 in Combination with Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration [J]. Ophthalmology, 2016, 123 (1) : 78-85. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2015. 09. 004.
- [13] Tolentino MJ, Dennrick A, John E, et al. Drugs in Phase II clinical trials for the treatment of age-related macular degeneration [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2015, 24 (2) : 183-199. DOI: 10. 1517/13543784. 2015. 961601.
- [14] Liegl R, Koenig S, Siedlecki J, et al. Temozolomide inhibits proliferation and migration in retinal pigment epithelial and endothelial cells via mTOR inhibition and decreases VEGF and PDGF expression [J/OL]. PLoS One, 2014, 9 (2) : e88203 [2017-06-25]. https://www. ncbi. nlm. gov/pmc/articles/PMC3935828/. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0088203.
- [15] Rennel ES, Regula JT, Harper SJ, et al. A human neutralizing antibody specific to Ang-2 inhibits ocular angiogenesis [J]. Microcirculation, 2011, 18 (7) : 598-607. DOI: 10. 1111/j. 1549-8719. 2011. 00120. x.
- [16] Ratner M. Next-generation AMD drugs to wed blockbuster [J]. Nat Biotechnol, 2014, 32 (8) : 701-702. DOI: 10. 1038/nbt0814-701.
- [17] Li F, Hurley B, Liu Y, et al. Controlled release of bevacizumab through nanospheres for extended treatment of age-related macular degeneration [J]. Open Ophthalmol J, 2012, 6 : 54-58. DOI: 10. 2174/1874364101206010054.
- [18] Wang CH, Hwang YS, Chiang PR, et al. Extended release of bevacizumab by thermosensitive biodegradable and biocompatible hydrogel [J]. Biomacromolecules, 2012, 13 (1) : 40-48. DOI: 10. 1021/bm2009558.
- [19] Park D, Shah V, Rauck BM, et al. An anti-angiogenic reverse thermal gel as a drug-delivery system for age-related wet macular degeneration [J]. Macromol Biosci, 2013, 13 (4) : 464-469. DOI: 10. 1002/mabi. 201200384.
- [20] Zhang L, Huang J, Si T, et al. Coaxial electrospray of microparticles and nanoparticles for biomedical applications [J]. Expert Rev Med Devices, 2012, 9 (6) : 595-612. DOI: 10. 1586/erd. 12. 58.
- [21] Si T, Zhang L, Li G, et al. Experimental design and instability analysis of coaxial electrospray process for microencapsulation of drugs and imaging agents [J/OL]. J Biomed Opt, 2013, 18 (7) : 075003 [2017-11-03]. https://www. ncbi. nlm. gov/pmc/articles/PMC3719177/. DOI: 10. 1117/1. JBO. 18. 7. 075003.
- [22] Bhagat N, Zarbin M. Recent Innovations in Medical and Surgical Retina [J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2015, 4 (3) : 171-179. DOI: 10. 1097/APO. 0000000000000121.
- [23] Schlottmann PG, Alezzandrini AA, Zas M, et al. New treatment modalities for neovascular age-related macular degeneration [J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2017, 6 (6) : 514-519. DOI: 10. 22608/APO. 2017258.
- [24] Li Y, Li L, Li Z, et al. Tat PTD-Endostatin-RGD: a novel protein with anti-angiogenesis effect in retina via eye drops [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1860 (10) : 2137-2147. DOI: 10. 1016/j. bbagen. 2016. 05. 031.
- [25] Pecan PE, Kaiser PK. Current phase 1/2 research for neovascular age-related macular degeneration [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2015, 26 (3) : 188-193. DOI: 10. 1097/ICU. 0000000000000147.
- [26] Wang L, Peng H. Research progress of anti-VEGF for the therapy in wet age-related macular degeneration [J]. Int Eye Sci, 2016, 16 (10) : 1847-1851.
- [27] Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G, et al. Single-chain antibody fragment VEGF inhibitor rth258 for neovascular age-related macular degeneration: a Randomized Controlled Study [J]. Ophthalmology, 2016, 123 (5) : 1080-1089. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2015. 12. 030.
- [28] Souied EH, Devin F, Mauget-Faÿsse M, et al. Treatment of exudative age-related macular degeneration with a designed ankyrin repeat protein that binds vascular endothelial growth factor: a phase I/II study [J]. Am J Ophthalmol, 2014, 158 (4) : 724-732. e2. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2014. 05. 037.
- [29] McLaughlin MM, Paglione MG, Slakter J, et al. Initial exploration of oral pazopanib in healthy participants and patients with age-related macular degeneration [J]. JAMA Ophthalmol, 2013, 131 (12) : 1595-1601. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2013. 5002.

(收稿日期: 2018-03-23 修回日期: 2018-09-28)

(本文编辑: 刘艳)

广告目次

- 止血祛瘀明目片 陕西摩美得气血和制药有限公司……封二
- 同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页
- 普诺特(预装式非球面人工晶状体) 爱博诺德(北京)医疗科技有限公司……前插页
- 普罗纳克(0.1% 溴芬酸钠滴眼液) 千寿制药株式会社……前插页
- 博士伦博视康(叶黄素片) 博士伦(上海)贸易有限公司……前插页
- 沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页
- 拓普康 OCT(全能真彩扫频源 OCT) 北京拓普康医疗器械有限公司……前插页
- 见康(拉坦前列素滴眼液) 华润紫竹药业有限公司……前插页
- 普南扑灵(普拉洛芬滴眼液) 千寿制药株式会社……前插页
- 视不可挡 乐享视界……后插页
- 爱赛平(盐酸氮卓斯汀滴眼液) 参天制药(中国)有限公司……封三
- 迈达科技 天津迈达科技股份有限公司……封底